

|||||  
|||||  
総 説  
|||||  
|||||漢方薬資源のなかの甘草の枯渇克服を目指して  
——漢方薬の危機管理——正 山 征 洋  
(長崎国際大学 薬学部 薬学科)Overcoming the Shortage of licorice  
for Japanese Traditional Medicine:  
Risk Management for Japanese Traditional Medicine

Yukihiro SHOYAMA

(Dept. of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Nagasaki International University)

## Abstract

Japanese traditional medicine (JTM) was originated from Chinese medicine that was go back to 2000 years ago or more of history. Among JTM licorice is the most important crude medicine because 70% of JTM prescribe licorice. Therefore, licorice will be focused in this review. The scientific name of licorice is *Glycyrrhiza* species like *G. uralensis* and *G. glabra*. Since glycyrrhizin which has been widely used as medicines, food additives, and sweeteners is contained in only *Glycyrrhiza* species, a large number of wild licorice has been collecting in the world promoting desertation which brings the shortage of licorice widely. In order to conquer the shortage of licorice, a trial breeding investigation by analysis of higher concentration of glycyrrhizin contained in *G. uralensis* seedlings and the propagation of them have been started. Furthermore, a missile type molecular breeding of *G. uralensis* containing higher concentration of glycyrrhizin using compact gene of anti-glycyrrhizin monoclonal antibody has been investigated.

## Key word

Japanese traditional medicine, licorice, glycyrrhizin, *Glycyrrhiza* species, breeding, missile type molecular breeding

## 要 旨

本総説では70%の漢方処方配合される甘草についての歴史的背景、重要性、植物学的考察、資源の供給状況、資源の枯渇に至った経緯等を検証した。日本薬局方には *G. uralensis* (ウラルカンゾウ) と *G. glabra* (スペインカンゾウ) が記載される。これらのうち生産量、流通量とも多いウラルカンゾウについて言及した。ウラルカンゾウは多年生草本で、初夏から夏にかけて総状花序に蝶花を開き特徴ある果実を結ぶ。甘草の薬理活性に関わる記述は2千年前の神農本草経やディオスコリデスに記され、歴史を追って記述され今日に至っている。近年の甘草の需給バランスを見ると、最大生産国であり使用国である中国において、直近では需要量に対して約半分の供給量となっている。また、甘草の枯渇が懸念されているが、これは甘草の乱獲によるもので更に砂漠化を惹起しているとの見解が出されている。これらの状況を受けて、モンゴル内の遺伝子変異の少ない地域から種子を導入し、選抜育種を行いグリチルリチン高含量株の特定を行い、クローン増殖による均質な品種の作出を行なっている。又、ミサイルタイプの分子育種と命名した、抗グリチルリチンモノクローナル抗体の小型化抗体遺伝子を培養甘草に形質導入し、グリチルリチン含量を上昇させる品種の作出を行なっているため、これらについても紹介した。

## キーワード

漢方、甘草、グリチルリチン、グリチルリザー属植物、育種、ミサイルタイプ分子育種

## はじめに

漢方薬のルーツは中国にあり、既に2000年前には『神農本草経』や『傷寒雑病論』が成立し今に伝えられている。

『神農本草経』には植物生薬が中心となり若干の鉱物生薬、動物生薬が共に収載されている。これらは神農（幻の神）により毎日1種類の植物がチェックされ、上薬（上品；じょうほん）120種、中薬（中品）120種、下薬（下品）125種の計365種が選ばれたものである。上薬は常時服用することにより健康維持が可能であり、中薬は病気になる前、病気になった時点で他の生薬と配合して治療にあたり、下薬は毒性が強いので適切な処理（修治；しゅうじ）をするなりして他の生薬と配合し服用する。

上薬の中で70%の漢方処方に配合される甘草を選び、歴史的背景、植物学的考察、甘草の重要性、世界的な需給バランス、枯渇克服に対する取り組み等について概説する。



図1 神農が1日1種類の植物をチェック

## 1. 歴史的背景

中国で著された医学書の年代と甘草に関わる記載内容の概略を以下に示す。

- 1) 『呂氏春秋』（前239年）甘草についての最初の記述
- 2) 『淮南子』（前139年）  
甘草は肉を盛り上がらせる薬、地黄は骨を接ぐ薬
- 3) 『神農本草経』 人体に対する薬効により分類；上薬として収載  
甘草は味が甘く、気は平、五臓六腑の寒熱邪気を除く、筋骨を硬くし、筋肉を生長させ、力を倍加、創傷や足の腫れる病気によい。また、解毒作用有り、長期に服用すれば身体軽快にし、寿命を延ばす。
- 4) 『傷寒論』：113処方中70処方に甘草配合
- 5) 『金匱要略』：262処方中92処方に甘草配合  
①のどの痛み ②痰が多く血が止まらない  
③毒草「すいろうとう」の中毒時 ④牛肉中毒
- 6) 『神農本草経集注』（陶弘景；730種；500年）  
甘草は無毒、中を温め、上衝した気を下げ、臓器障害、咳を治し、口渇を止め、気血の運行を円滑、百薬毒を解毒する。別名：蜜甘、美草、蜜草、露草
- 7) 『千金要方』（孫思邈；650年）  
五石散（鍾乳、硫黄、白石英、紫石英、赤石脂+朮、防風、細辛、附子、人參、桔梗；虚弱な身体を強健にし、百病を治す）副作用甚大 甘草は百薬毒を解す。湯で雪を解かすごとく、烏頭、巴豆毒の解毒。

また、各種本草書に描かれている甘草を図2に示す。

一方、ヨーロッパにおける本草関連の書物で甘草に関する記述が有るものは以下の通りである。

- 1) ヒポクラテス全集（前3世紀）  
甘草を蜂蜜とバラ油又はエジプト香水で柔らかくし、羊毛でまぶして適用
- 2) 植物誌（テオフラトス；前370-286年）

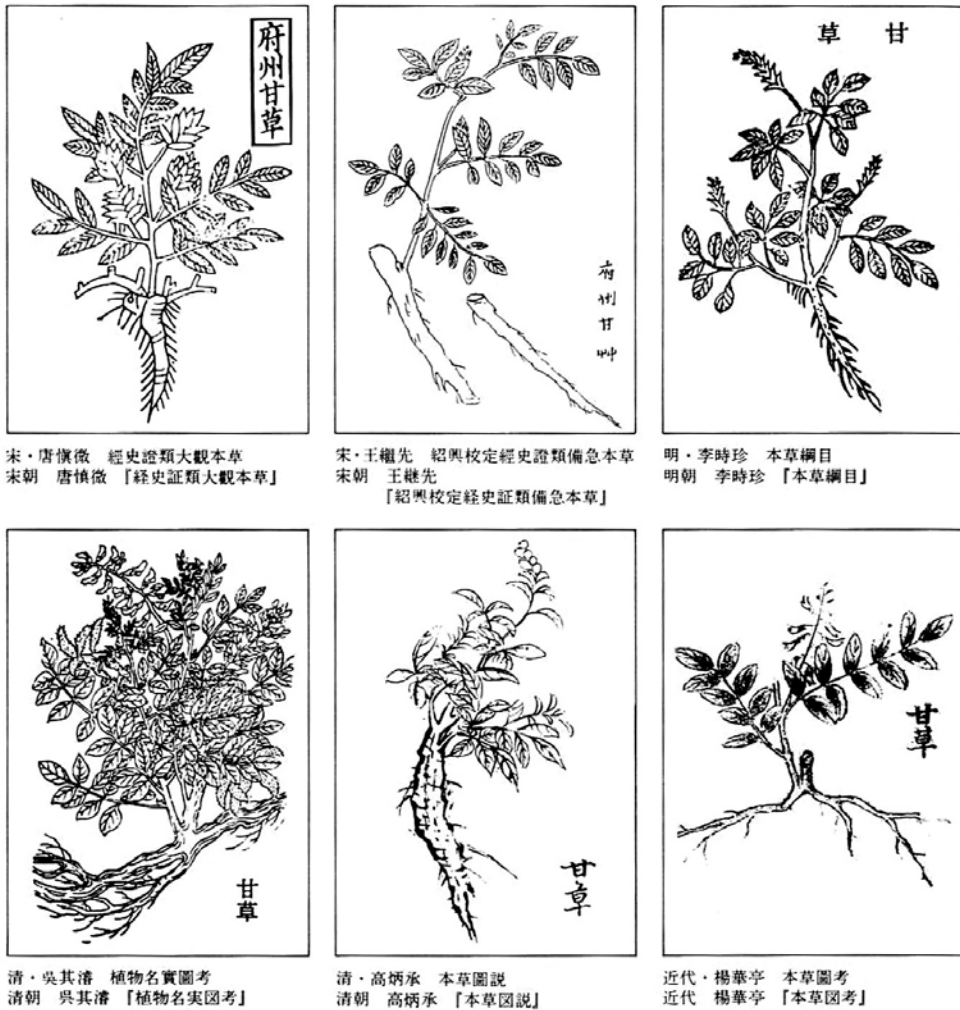


図2 各種本草に収載されている甘草

喘息、乾いた咳、胸の病氣、蜂蜜と混ぜて傷の治癒、口に含んで喉の渇きをうるおす  
 3) マテリアメデイカ (ジオスコリデス; 1世紀)  
 喉のひりひり、胸焼け、胸と肝の病氣、腎の病氣、口渇、目薬

## 2. 植物学的考察

*Glycyrrhiza* 属植物には *G. uralensis* Fisch.、*G. glabra* L.、*G. echinata* L. *G. pallidiflora* Maxim.、*G. squamulosa* Franch 等が見られるが、日本薬局方には前2者が収載されている。中でも品質

良好で市場において *G. uralensis* (ウラルカンゾウ) の流通量が大いなので、本種について概説する。

*G. uralensis* は多年生草本、高さ 30-70cm で場合によっては 1m に達する。根茎は円柱状で主根は極めて長く、粗大である。外皮は赤褐色～暗褐色。茎は直立し、木質をおび、白色の短毛および腺鱗もしくは腺毛におおわれる。奇数羽状複葉で小葉は 4-8 対で卵形ないしは卵状楕円形で長さ 2-5.5cm、幅 1.5-3 cm、小葉柄は極めて短い。6-7 月総状花序を腋生し、赤紫色の小花を密生する。(図4) 結実したさや

は線状の扁平な楕円形で、鎌形か湾曲した杯形、幅6-8mmでとげ状の腺毛に密におおわれる。種子は2-8粒、扁平な円形または腎臓形で、黒色、なめらかでつやがある。(図5)また、モンゴルにおいて採取された甘草の標本(*G. uralensis* Fisch.)を図6に示す。

果実は湾曲し、多くの腺毛に覆われており触るとべたつく感じがする。種子は腎臓形をしている。種子はそのままでは発芽せず、山羊や羊等の家畜に食され硬い種皮が消化されて初めて発芽可能となる。通常は80%硫酸で処理し、種皮を炭化して播種すると数日で発芽する。

通常は直径が1-2cm程度の根であるが、左のメガネケースに比べても分かるように、異常に大きな根が2005年8月にモンゴルで採取されている。(図7)

### 3. 甘草の重要性

生薬甘草は漢方処方約70%に配合される最も重要な生薬の一つである。根にはグリチルリ

チンを含め極めて多くの化合物が含まれており、470種にもおよぶ。

それらの中には酢酸やアセタール等の分子の小さい化合物も含まれるが、グリチルリチンとその類縁体や各種のトリテルペノイド、ステロール類、カルコンタイプのフラボノイド類、イソフラボノイド類、フラボノイド類、クマリン類、多糖類等多様な成分組成を示す。この面から言えば、甘草の薬理活性が抗アレルギー作用、抗潰瘍作用、肝細胞庇護作用、鎮痙作用、抗ウイルス作用、鎮咳作用等幅広い活性が認められていることも容易に推察される。多様な成分のうち、含量も比較的高く各種の活性が見出されているグリチルリチンについて概説する。以下は年代を追って主な研究年譜である。

- 1937年 Ruzicka がグリチルリチンの構造解明
- 1946年 Revers (オランダ医師) 抗胃潰瘍作用、高血圧、浮腫の副作用発見
- 1950年 Molhuysen が甘草エキスにコルチコ



図3 マテリアメデイカに記載されている甘草



図4 ウラル甘草の花



図5 ウラル甘草の果実と種子





チルリチンとコルチコイドの構造が類似するためと考えられている。各種の抗炎症作用を検定する方法により抗炎症作用は明らかに認められ、効力はヒドロコチゾンのほぼ10分の1であることが明らかとなっている。

ヨーロッパでは古くから民間薬として胃潰瘍の治療に用いられていた。この経験から動物実験によりストレス潰瘍、薬物誘発潰瘍に予防効果があることが突き止められた。作用機序として細胞保護作用の一つとして粘液分泌促進作用が確認されている。グリチルリチンとその合成誘導体であるカルベノオキシロンの抗潰瘍作用についての臨床例は多く、それらの有効性は疑う余地はない。しかし甘草からグリチルリチンを抽出した残渣に抗潰瘍性が知られており、日本ではこの分画を抗潰瘍剤として用いている。

最近の甘草に関する研究はグリチルリチンに集中している。神経細胞保護作用、抗けいれん作用、肝細胞保護作用、また、各種がん細胞系を用いた実験により、前立腺がん抑制、大腸がん、肝がん、肺がん、乳がん予防活性が認められている。

甘草が多くの漢方薬に配合されることと相まって、甘草の副作用についても良く知られている。グリチルリチンを経口で摂取すると腸内細菌により加水分解を受けアグリコンのグリチルヘチン酸となり吸収して血中へ入る。血中のグリチルヘチン酸は一旦胆汁へ排泄されるが、小腸で再吸収され肝臓でグルクロン酸抱合を受けモノグルクロニドへと再合成され血液へ入る。このような循環を繰り返すため体内に留まる期間が長くなり副作用の発現が起これと考えられている。グリチルヘチン酸およびモノグルクロニドは、腎尿細管細胞内に入ったコルチゾールからコルチゾンへ変換する酵素を阻害し、その結果、ナトリウムの貯留、カリウムの排泄促進による低カリウム血症を起こし、アルドステロン症様の症状をおこす（偽アルドステロン症）。症状として高血圧、浮腫、手足のしびれ、筋肉痛、全身のだるさ等がみられる。

以上、甘草およびその有効成分の一つであるグリチルリチンの薬理活性について述べたが、我々はグリチルリチンに対するモノクローナル抗体を作成し、グリチルリチンを特異的に検出・染色出来る手法、「イースタンブロットイング」を開発したので紹介する。

図9はサザン、ノーザン、ウエスタンに次ぐ「イースタンブロットイング」と命名した新しい染色法で、グリチルリチンが甘草のどの部分に多く含まれているかが一目で分かる手法である。

Aは甘草切片に吸着膜を覆い甘草の成分を吸着させ、膜を過ヨウ素酸で処理してグリチルリチンの糖部を開環し、タンパクを加えて膜への吸着能を付与する。吸着したグリチルリチンへ抗グリチルリチンモノクローナル抗体を反応し、次に酵素修飾2次抗体で反応し、最後に酵素の基質を加えて発色する。Bは甘草の切片である。CはDの人参切片を転写し、甘草同様に抗グリチルリチンモノクローナル抗体を反応させ「イースタンブロット」を行ったものである。発色が観察されないので抗グリチルリチンモノクローナル抗体は特異性の高い抗体であると言える。

次に甘草配合漢方薬中のグリチルリチンをイースタンブロットにより染色する方法を紹介する(図10)。甘草配合漢方薬を薄層クロマト (TLC)

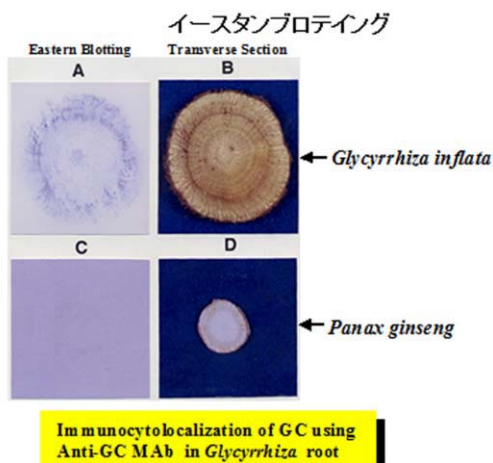


図9 甘草切片のイースタンブロットイング<sup>1)</sup>

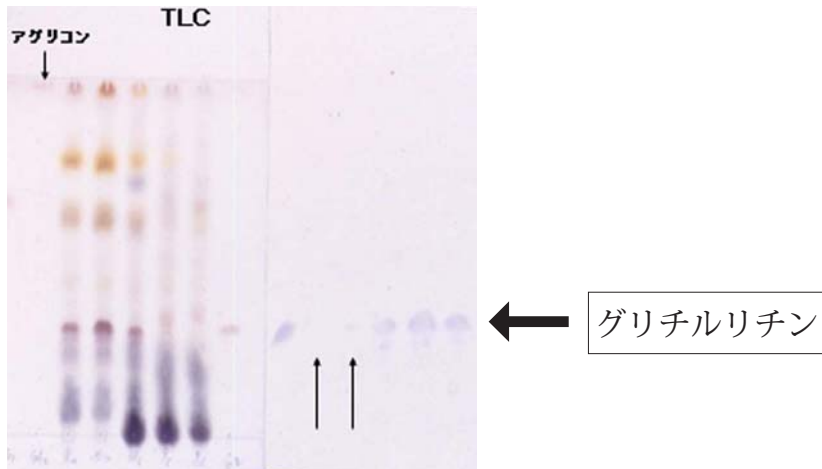


図10 甘草配合漢方薬のイースタンプロットニング

で展開し、硫酸照射により検出したものが左で、イースタンプロットにより検出したものが右半分である。硫酸による発色は成分特異性が無く全ての化合物が発色するため、グリチルリチンのスポットを認めることは困難である。一方、イースタンプロット（右）によるとグリチルリチンのみが発色し（右の太い矢印）、極めて特異的な発色が可能なことが判る<sup>1)2)</sup>。なお、下の細い矢印は漢方薬に甘草が含まれない処方ではグリチルリチンのスポットは認められない。

#### 4. 世界的な需給バランス

甘草の主生産国である中国がどの程度輸出しているか調査した報告書がある（図11）。それによると1996年に7,000トンであったが、2003年頃からは年間3,000トン程度を乱高下しており、2009年には年間2,500トン程度の輸出である。一方、中国の需給量を示したのが図11で、2003年には需要量と供給量がほぼ同じ2万トンであった。それ以降は需要量が年々増加していて供給量が追いついておらず、2008年には供給量の約2倍の5万トンとなっている。このことから世界の需給バランスが崩れそれに伴う価格上昇が起きている。

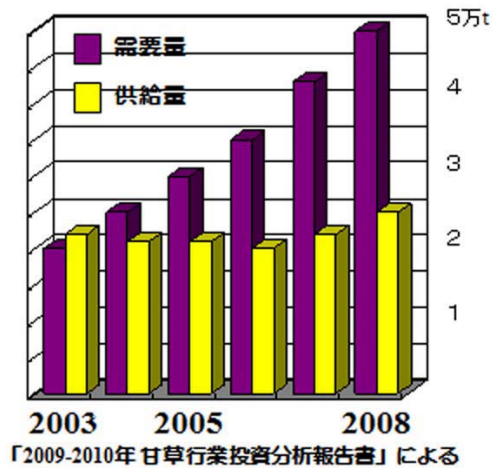


図11 中国における甘草の需給情況

#### 5. 枯渇克服に対する取り組み

甘草と砂漠化はあまり関係がないように思われがちであるが、大いに関連があることが分かってきた。甘草の世界の需要量は既に述べた中国の需給量とも関連して、年間5-10万トンと考えられており、日本、中国、インド、ドイツ等を主輸入国として流通しているのが現状である。1960-1980年代にはロシアが年間6万トンを出してきた。しかし、近年は中国が主輸出国となっており、イラン、アラブ、トルコ、韓国、ドイツ等はモンゴルに基地をおいて栽培化を進めている。また、オーストラリアの準砂漠地帯

においても栽培された経緯もある。甘草の使用量をこれ程まで高めているのは、既に述べた通り70%以上の漢方薬に配合されていると共に、グリチルリチン製剤用に大量に抽出される。また、食品としての用途も広くグリチルリチンが砂糖の300倍甘いことから各種食品の甘味料（食品添加物）として用いられている。例えば、味噌、醤油、タバコ等の甘味料として多く消費している。

このような状況にあって、甘草は換金作物の最たるものであったため、特に中国において自生甘草が乱獲され、中国の砂漠化を促進しているとの見解が出されて久しい。砂漠化の進展は、人口の増加による森林の伐採、過放牧、作物の過剰生産による塩類濃度の上昇等が大きな原因と言われているが、中国では大量の甘草を採取し堀穴をそのままにしてきたため草原、準砂漠状況から砂漠へと進んだものと考えられる。現在は自生地における栽培化が進められているが、薬局方に規定されたグリチルリチン含量2.5%以上の甘草は生産されていないとの情報である。

中国の寧夏自治区、内蒙古自治区とモンゴルの地域を見ると、万里の長城の西の果てが寧夏自治区の銀山で、内蒙古自治区の州都である呼和浩特（ふほほと）と共に中国の甘草の一大集散

地であり、モンゴルの主産地と地形的に類似しているものと推察される。

図12に示すように、紀元前7世紀の春秋時代から明代まで、約2000年以上に渡り造成が重ねられてきた万里の長城は、西の果てにあたる銀山では土で作られている。恐らく石が無かったため土が使われたのであろう。また、土で出来た建造物の基礎が千年以上残っていることから、いかに雨が少ない地かが容易に想像がつく（年降雨量は150～400mm）。このような気象条件と地形が古来より保たれており、甘草が銀山に自生し続けたものと推察される。春の風物詩の一つに数えられてきた黄砂であるが、以前は年間40回位の頻度であったものが、近年では年80回とも言われ、中国北部やモンゴル地方の砂嵐がいかに深刻になっているかが容易に推測される。

#### 5-1. 玄海町プロジェクト

甘草が漢方薬に多く配合されるため、又グリチルリチン製剤原料として、更には醤油、味噌、飲料水の甘味料として多量に消費される重要な食品添加物でもあるため大量の甘草が堀取られ、このため中国では砂漠化を惹起したとの見解から、自生株の採取が制限されている。また、中



図12 銀山の万里の長城



国の医療の向上から甘草の使用量が増加し、前述の通り年間必要量の半分の約2万5千トンが供給されるにとどまっているとわれ、世界的に資源の枯渇が叫ばれている。我々は甘草の資源枯渇を「漢方薬の危機管理」と捉え佐賀県玄海町にて甘草の育種・栽培研究をスタートさせている。特定成分をターゲットとしている場合選抜育種が必須であるが、高感度、迅速、再現性良好な、かつ安価な分析方法を選ぶ必要がある。我々は上述の通り抗グリチルリチンモノクローナル抗体を作成しているため、ELISA<sup>3)</sup>による分析を応用した。

図13から明らかなようにウラルカンゾウは遺伝子的に他種に比べて独立していることが明らかとなった。また、ウラルカンゾウは中国の東側、特に内モンゴル地域に独立して自生しており、その他の種との雑種は中国の西側に自生することが判明した。このことから内モンゴルに隣接するモンゴルの西部ゴビ砂漠から種子を導入した。

## 5-2. 選抜育種

優良品種を育成するために育種がなされ品種の固定を行ってきた。一般作物については収穫量の増加、品質の向上を目的にするが、甘草

の場合有効成分のグリチルリチン含量がターゲットとなる。即ち日本薬局方ではグリチルリチン含量を2.5%以上に規定している。このため中国の *Glycyrrhiza* 属の遺伝子分析結果から(図13参照)、*G. uralensis* Fisch. のみが自生していて、他の *Glycyrrhiza* 属種や他の *Glycyrrhiza* 属種との交雑種が自生していない地域、即ち内モンゴル地域であるが、この地に隣接するモンゴルのゴビ砂漠に自生している甘草の種子を導入した。この種子を播種し、ELISAにより選抜育種を行った。この結果1,400株の内グリチルリチン含量が5%を越える株が数本見出された。これら優良株は本論叢で述べた植物バイオテクノロジーを応用して増殖が行われている<sup>5)</sup>。

## 5-3. 積極的育種、ミサイルタイプ分子育種

我々は先に述べた植物バイオテクノロジーの応用としてモノクローナル抗体の可変部分の遺伝子を作成し、ホスト植物へ導入して得たトランスゼニック植物が、ターゲットである抗原分子の含量を約3倍上昇させることを明らかにした<sup>6)</sup>。ミサイルタイプ分子育種の概要は以下の通りである。

- (1) 小型化抗体遺伝子のクローニング、大腸菌プラスミッドへの導入

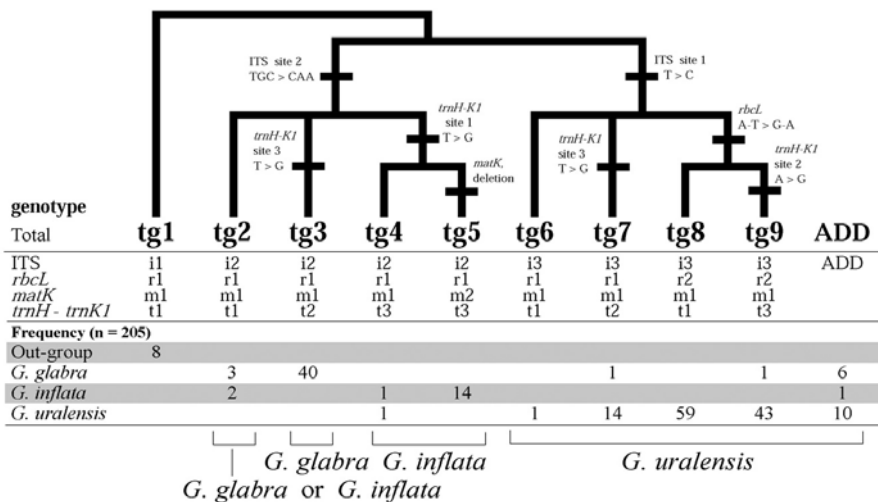


図13 中国各地の甘草の遺伝子分析<sup>4)</sup>

- (2) アグロバクテリウムプラスミッドへ遺伝子の導入
- (3) 感染によりアグロバクテリウムを介して甘草へ遺伝子の導入
- (4) 毛状根の誘導
- (5) ELISA キットを用いて遺伝子導入毛状根の選抜
- (6) 毛状根から植物の再分化
- (7) 土壌への移植

抗グリチルリチンモノクローナル抗体産生ハイブリドーマから小型化抗体遺伝子 scFv を作成し、グリチルリチンと特異的に反応する小型化抗体タンパクを生産出来ることを確かめた。そこで scFv 遺伝子を大腸菌のプラスミッドへカセットとして挿入し、*Agrobacterium* の遺伝子へ移し、無菌培養している甘草シュートへ感染により遺伝子導入を行なっている。

図14がグリチルリチンの生合成経路とグリチルリチン含量の増加を誘導するメカニズムである。本法では scFv タンパクが中和抗体の役割を担い、抗原抗体反応産物は生合成経路上から排除され、別の場所に蓄積されるものと考えている。

本研究が夢で終わらないように念じているところである。

## おわりに

漢方薬資源の枯渇克服を漢方薬の危機管理と捉え、漢方薬に最も多く配合される甘草を中心に概説した。漢方配合生薬の基原植物は野生種を単に栽培化したもの、あるいは現在でも野性株を採取しているもの等で需要をまかなっている。このため品質の不均一性が大き、当然ながら薬効にも大きな影響をおよぼすことは自明である。このため資源の枯渇を克服すると同時に品質の均一化が重要な課題である。この点については我々が開発してきた一連の薬用植物のクローン増殖（マイクロプロパゲーション）を適応することでカバー出来るものと考えている。このことにより漢方薬資源の枯渇の克服に迫ることが可能と考える。

## 引用文献

- 1) S. J. Shan, H. Tanaka, Y. Shoyama (2001) 'Enzyme-linked immunosorbent assay for glycyrrhizin using anti- glycyrrhizin monoclonal antibody and a new eastern blotting for glucuronides of glycyrrhetic acid'. *Anal. Chem.*, 73(24), pp. 5784-5790.
- 2) S. Shan, H. Tanaka, Y. Shoyama (1999) 'Western blotting method for the immunostaining detection of glucuronides of glycyrrhetic acid using anti-glycyrrhizin monoclonal anti-

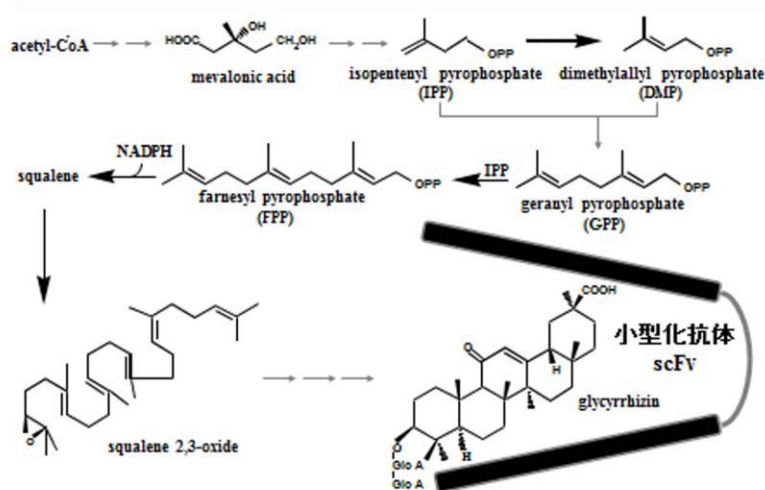


図14 小型化抗グリチルリチンモノクローナル抗体遺伝子を用いたミサイルタイプの分子育種

- body'. *Biol. Pharm. Bull.*, 22(2), pp. 221-223.
- 3) 正山征洋 (2007) 「甘草の主有効成分, グリチルリチンに対するモノクローナル抗体の作成とその応用」『和光純薬時報』, 10-12頁.
- 4) K. Kondo, M. Shiba, H. Yamaji H, T. Morota, C. Zhengmin, P. Huixia, Y. Shoyama (2007) 'Species identification of licorice using nrDNA and cpDNA genetic markers'. *Biol. Pharm. Bull.*, 30(8), pp. 1497-1502.
- 5) 正山征洋 (2010) 「植物バイオテクノロジーによる薬用植物の育種研究」, 『長崎国際大学論叢』, 第10巻, 227-237頁.
- 6) W. Putalun, F. Taura, W. Qing, H. Matsu-shita, H. Tanaka, Y. Shoyama (2003) 'Anti-solasodine glycoside single-chain Fv antibody stimulates biosynthesis of solasodine glycoside in plants'. *Plant Cell Rep.*, 22(5), pp. 344-349.